

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007 年10 月4 日 (04.10.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/111211 A1

(51) 国際特許分類:  
C08G 81/00 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)  
A61K 31/337 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(74) 代理人: 川口 義雄, 外(KAWAGUCHI, Yoshio et al.);  
〒1020094 東京都千代田区紀尾井町7番 1 号 上智紀  
尾井坂ビル 川口国際特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/055809

(22) 国際出願日: 2007 年3 月22 日 (22.03.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2006-087176 2006 年3 月28 日 (28.03.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日  
本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI  
KAISHA) [JP/JP]; 〒1028172 東京都千代田区富士見  
一丁目 1 1 番 2 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北川 正行 (KITA-  
GAWA, Masayuki) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志  
茂 3 - 3 1 - 1 2 日本化薬株式会社 医薬研究所内  
Tokyo (JP). 石川 恵三 (ISHIKAWA, Keizou) [JP/JP]; 〒  
1158588 東京都北区志茂 3 - 3 1 - 1 2 日本化薬株式  
会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 恩田 健 (ONDA, Takeshi)  
[JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3 - 3 1 - 1 2 日  
本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,  
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYMER CONJUGATE OF TAXANE

(54) 発明の名称: タキサン類の高分子結合体

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel taxane derivative which can release the medicinal substance in a bioenzyme-independent manner, is expected to have an effective therapeutic efficacy, and has a water-solubility. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is a polymer conjugate of a taxane, which comprises a polymer having a polyethylene glycol moiety and two or more succinic acid monoamide moieties and a taxane, wherein a carboxylate group in the polymer and an alcoholic hydroxyl group in the taxane are bound to each other via an ester bonding.

(57) 要約: 【課題】生体の酵素に依存することなく薬剤放出が可能であり、有効な治療効果が期待でき、且つ水溶性を有するタキサン類の新規誘導体が求められている。【解決手段】ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基がエステル結合しているタキサン類の高分子結合体を提供する。

WO 2007/111211 A1

## 明 細 書

### タキサン類の高分子結合体

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基がエステル結合しているタキサン類の高分子結合体、その製造方法及びその用途に関する。

#### 背景技術

- [0002] パクリタキセル、ドセタキセル等に代表されるタキサン類は、主にイチイ等の植物に含有されている抗腫瘍性アルカロイドやその誘導体であるが、一般に水に極めて難溶性であるため水溶性を付与するための研究が行われてきた。
- [0003] 例えば、特許文献1や特許文献2にはポリエチレングリコールを結合したプロドラッグとしてのパクリタキセルの高分子誘導体について記載されている。
- しかしながら、これらのパクリタキセルの高分子誘導体は、構造上ポリエチレングリコール一分子に対して1～2個のパクリタキセル分子しか結合できず、その結果、有効量の薬剤を投与するためには大量のポリマーの投与が必要となる。
- [0004] 又、特許文献3には、パクリタキセルやドセタキセルのアルコール性水酸基にポリグルタミン酸を結合した誘導体が記載されている。しかしながら、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーにタキサン類を結合した高分子誘導体について記載はない。
- [0005] 一方、特許文献4にはミセルを形成し水溶性を示すポリエチレングリコールとポリアスパラギン酸のブロック共重合体に薬剤を結合した分子が記載されており、特許文献5にはポリエチレングリコール類とポリ酸性アミノ酸とのブロック共重合体の側鎖カルボン酸に疎水性物質を結合した高分子薬物運搬体となる高分子担体が記載されている。特許文献6には、ポリエチレングリコール類とポリグルタミン酸とのブロック共重合体の側鎖カルボン酸基と、カンプトテシン類のフェノール性水酸基を結合させたカンプトテシン類の高分子誘導体記載されている。しかしながら、特許文献4～6にはタキサン類の結合体については記載されていない。

特許文献1:国際公開第93/24476号パンフレット

特許文献2:特表平10-513187号公報

特許文献3:特表2003-511423号公報

特許文献4:特許第2694923号公報

特許文献5:特許第3268913号公報

特許文献6:国際公開第2004/39869号パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1や特許文献2に記載のポリエチレングリコール類部分と薬剤との結合は、生体の加水分解酵素により切断されるものであり、それにより薬剤の運搬と放出を制御している。しかしながら、生体の加水分解酵素は、種差はもとより同一種においても個体差が大きいと考えられており、薬剤との結合の切断を加水分解酵素に依存することは、放出される薬剤の効果に個体差を生じることが危惧される。

[0007] 特許文献3記載のポリグルタミン酸の結合したパクリタキセル誘導体も、前記と同様に加水分解酵素に依存した加水分解により薬剤を放出するものであり、薬剤の効果に個体差を生じることが危惧される。

又、特許文献4に記載されているアドリアマイシン結合体は、ブロック共重合体とアドリアマイシンがアミド結合で結合されているが、アミド結合は化学的に安定な結合様式であるため加水分解による薬剤の放出が遅く、その薬効に疑問がある。

パクリタキセルやドセタキセル等のタキサン類化合物は有用な抗癌剤であり、水溶性を有し抗癌活性に優れる新規な誘導体が求められている。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は前記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、コハク酸モノアミドの遊離のカルボン酸にアルコール性水酸基を有する化合物がエステル結合していると、コハク酸モノアミドが環化構造(コハク酸イミド)へ変化するに従ってアルコール性水酸基を有する化合物を遊離しやすいという現象から、ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーとタキサン類とがエステル結合したタキサン類の高分子結合体を製造したところ、該高分子結合体が加水分解酵素に依

存することなくタキサン類を放出することを見出し、本発明を完成した。

[0009] 即ち、本発明は、以下の(1)～(10)に関する。

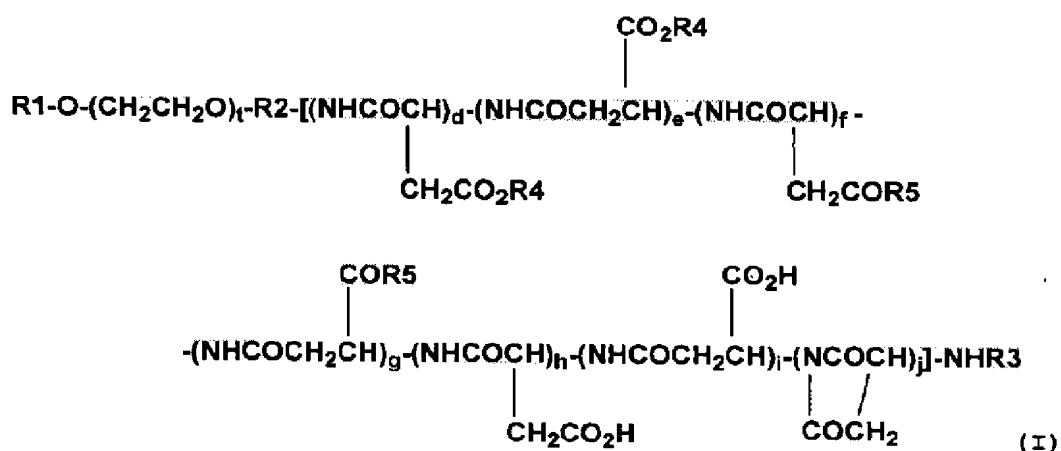
(1) ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基がエステル結合しているタキサン類の高分子結合体。

(2) ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーがブロック共重合体である上記(1)記載のタキサン類の高分子結合体。

(3) 2以上のコハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である上記(2)記載のタキサン類の高分子結合体。

[0010] (4) 一般式(I)

[化1]



[0011] [式中、R1は水素原子又は(C1～C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1～C6)アシル基を示し、R4はタキサン類のアルコール性水酸基の残基を示し、R5は(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及びーN(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ

基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基を示し、tは5～11500の整数を示し、d、e、f、g、h、i及びjは各々独立に0～200の整数を示し、ただしd+eは1～200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3～200の整数を示し、ポリアスパラギン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される上記(3)に記載のタキサン類の高分子結合体。

[0012] (5)R1が(C1～C6)アルキル基であり、R2が(C2～C6)アルキレン基であり、R3が(C1～C6)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i及びjが各々独立に0～100の整数であり、ただしd+eは1～100の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが6～100の整数である上記(4)記載のタキサン類の高分子結合体。

(6)R1が(C1～C3)アルキル基であり、R2が(C2～C4)アルキレン基であり、R3が(C1～C3)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i及びjが各々独立に0～90の整数であり、ただしd+eは1～90の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが15～90の整数である上記(5)記載のタキサン類の高分子結合体。

[0013] (7)タキサン類がパクリタキセル又はドセタキセルである上記(1)～(6)に記載のタキサン類の高分子結合体。

(8)ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、タキサン類の高分子結合体。

(9)ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする上記(1)～(7)のいずれか一項に記載のタキサン類の高分子結合体の製造方法。

(10)上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のタキサン類の高分子結合体を有効成分とする抗癌剤。

#### 発明の効果

[0014] 本発明のタキサン類の高分子結合体は、生体の加水分解酵素に依存することなく薬剤放出が可能であり、個体差に影響されにくく、有効な治療効果が期待できる。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 本発明のタキサン類の高分子誘導体は、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基がエステル結合していることを特徴とする。

本発明においてコハク酸モノアミド構造部分とは、 $-\text{HNCO}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ 構造を意味し、例えば、コハク酸モノアミド( $-\text{HNCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ )や、アスパラギン酸の2個のカルボン酸のうち1個がアミド化された構造( $-\text{HNCO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、あるいは $-\text{HNCO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$ )等が挙げられる。これらコハク酸モノアミド構造部分は、例えば、ポリアスパラギン酸のようにポリマーの主鎖を構成していてもよく、あるいは、デキストラン等のポリアルコール、ポリリジン等のポリアミン、ポリアスパラギン酸以外のポリカルボン酸(例えば、ポリ乳酸等)からなる主鎖ポリマーの官能基に結合したものでもよい。

[0016] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーとしては、主鎖ポリマーからポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分が櫛状に並んだグラフト型ポリマーや、ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーが直列に結合したブロック型ポリマー(ブロック共重合体)等が挙げられる。

2個以上のコハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である場合、グラフト型ポリマーにはポリアスパラギン酸の主鎖にポリエチレングリコール構造部分が部分的に結合しているポリマー等も含まれ、ブロック型ポリマーにはポリエチレングリコール構造部分の末端にポリアスパラギン酸の末端が結合したポリマー等も含まれる。

[0017] 本発明のタキサン類の高分子結合体のポリマーにおけるポリエチレングリコール構造部分としては両末端又は片末端が修飾されたポリエチレングリコールが挙げられ、両末端が修飾されている場合、その修飾基は同一でも異なってもよい。該修飾基としては置換基を有していてもよい(C1～C6)アルキル基が挙げられる。置換基を有していてもよい(C1～C6)アルキル基のアルキル基としては後記のアルキル基が挙げられ、好ましくは(C1～C4)アルキル基が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基等が挙げられる。置換基を有していてもよい(C1～C6)アルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ

基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

[0018] ポリエチレングリコール構造部分の分子量としては300～500000程度であり、好ましくは500～100000程度、更に好ましくは1000～50000程度である。

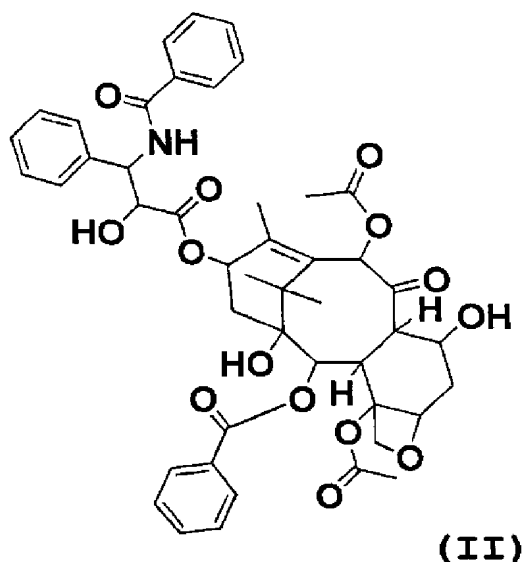
[0019] 本発明におけるポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーの分子量は500～500000程度、好ましくは600～100000程度、更に好ましくは800～80000程度である。

なお、本発明における分子量とはGPC法で測定した重量平均分子量である。

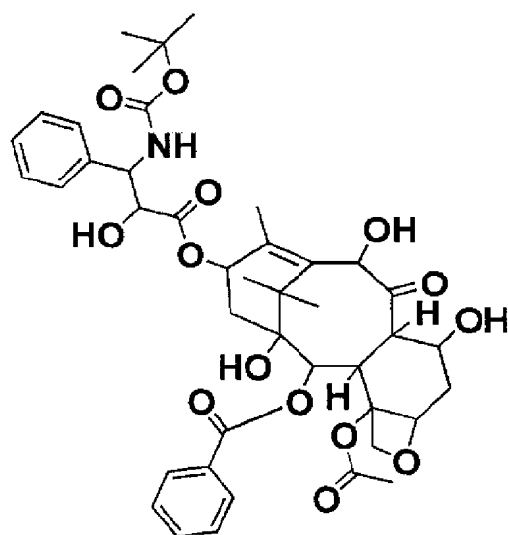
[0020] 本発明のタキサン類の高分子結合体において、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーに結合するタキサン類の結合量は、総カルボン酸基数に対して1～100%、好ましくは1～90%、更に好ましくは2～60%である。

[0021] 本発明においてタキサン類としては、アルコール性水酸基を有し、且つ、抗腫瘍活性を有しているタキサン骨格化合物であれば特に限定されない。該タキサン類としては、例えば、下記式(II)で表されるパクリタキセルや下記式(III)で表されるドセタキセル等が挙げられる。タキサン類のアルコール性水酸基としては、例えば、下記式(II)の2'位等の水酸基であるが、アルコール性水酸基であれば置換位置は限定されない。

[0022] [化2]



[0023] [化3]



(III)

[0024] 本発明において2以上のコハク酸モノアミド構造部分としてはポリアスパラギン酸が好ましい。

[0025] 本発明のタキサン類の高分子結合体として好ましくは、上記一般式(I) [式中、R1は水素原子又は(C1～C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1～C6)アシル基を示し、R4はタキサン類のアルコール性水酸基を示し、R5は(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基を示し、tは5～11500の整数を示し、d、e、f、g、h、i及びjは各々独立に0～200の整数を示し、ただしd+eは1～200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3～200の整数を示し、ポリアスパラギン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される化合物が挙げられる。

[0026] 一般式(I)のR1における(C1～C6)アルキル基としては直鎖又は分岐鎖の(C1～C6)アルキル基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1～C4)アルキル基が好ましく、特に直鎖又は分岐鎖の(C1～C3)アルキル基が好ましい。直鎖又は分岐鎖の(C1



～C6)アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基が好ましく、中でもメチル基が好ましい。

一般式(I)のR2で表される結合基としては、特に限定されないが(C2～C6)アルキレン基が挙げられ、(C2～C4)アルキレン基が好ましく、例えば、エチレン基、トリメチレン基、ブチレン基等が挙げられ、特にトリメチレン基が好ましい。

[0027] 一般式(I)のR3における(C1～C6)アシル基としては特に限定されないが、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が挙げられ、アセチル基が好ましい。

[0028] 一般式(I)のR4であるタキサン類のアルコール性水酸基の残基においてタキサン類とは上記のタキサン類が挙げられ、ポリマーのカルボン酸部分と脱水縮合剤によりエステル結合をするアルコール性水酸基を有し、且つ、抗腫瘍活性を有するタキサン類であれば特に限定されない。該タキサン類としては、例えば、上記式(II)で表されるパクリタキセルや上記式(III)で表されるドセタキセル等が挙げられる。

[0029] 一般式(I)のR5は、(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基である。一般式(I)のR5としては、一分子中同一でも異なってもよく、又、タキサン類の高分子結合体に使用されるポリマーにおいて、単一でも混合物でもよい。

[0030] 該(C1～C30)アルコキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の(C1～C30)アルコキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1～C10)アルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられ、(C1～C30)アラルキルオキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の(C1～C30)アラルキルオキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1～C10)アラルキルオキシ基が好ましく、例えば、4-フェニルブトキシ等が挙げられる。

[0031] 該(C1～C30)アルキルアミノ基又はジ(C1～C30)アルキルアミノ基としては、直

鎖又は分岐鎖の(C1～C30)アルキルアミノ基又はジ(C1～C30)アルキルアミノ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1～C20)アルキルアミノ基又はジ(C1～C20)アルキルアミノ基が好ましく、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

[0032] 該カルボキシ基が保護されたアミノ酸としては、通常のペプチド合成で用いられるカルボキシ基が保護されたアミノ酸が挙げられ、例えば、フェニルアラニンベンジルエステル等が挙げられる。

[0033] 一般式(I)のR5における-N(R6)CONH(R7) [R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基である]としては特に限定されないが、例えば、シクロヘキシルアミノカルボニルシクロヘキシルアミノ基、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0034] 本発明の上記一般式(I)で表されるタキサン類の高分子結合体における2以上のコハク酸モノアミド構造部分であるポリアスパラギン酸には、 $\alpha$ -アミノ酸型、 $\beta$ -アミノ酸型、環化したもの等の構成単位がある。これらの構成単位の結合順は限定されず、ブロック型でもランダム型でもよい。

上記一般式(I)で表されるタキサン類の高分子結合体のポリアスパラギン酸における全アスパラギン酸数は $d+e+f+g+h+i+j$ で表され、3～200個程度であり、好ましくは6～100個程度であり、特に好ましくは15～90個である。

全アスパラギン酸数( $d+e+f+g+h+i+j$ )に対するタキサン類の結合したアスパラギン酸数( $d+e$ )の割合は1～100%、好ましくは3～90%、更に好ましくは4～60%である。又、アスパラギン酸数( $d+e$ )として1～200個、好ましくは1～100個程度、特に好ましくは1～90個程度である。

[0035] 全アスパラギン酸数( $d+e+f+g+h+i+j$ )に対する $\alpha$ -アミノ酸型( $d+f+h$ )の割合は10～100%であり、好ましくは20～100%である。この割合は、例えば、ポリアスパラギン酸の保護基の脱保護条件等を選ぶことにより適宜変えることができる。

[0036] 上記一般式(I)のtとしては5～11500程度の整数であるが、好ましくは8～2300

程度の整数であり、更に好ましくは100～300程度の整数である。

[0037] 上記一般式(I)で表されるタキサン類の高分子結合体は、水中でポリエチレングリコール構造部分を外殻とするミセルを形成してもよい。

[0038] 本発明のタキサン類の高分子結合体は、例えばポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることにより得られ、該製造方法も本発明に含まれる。即ち、例えば、特許文献4に記載の方法にて調製されるポリエチレングリコール構造部分－ポリアスパラギン酸のブロック共重合体と、必要に応じて反応させる基以外の官能基を保護したタキサン類とを、両者が溶解する有機溶媒中、好ましくはN, N－ジメチルホルムアミド(DMF)、1, 3－ジメチルー2－イミダゾリジノン(DMI)、N－メチルピロリドン(NMP)等の非プロトン性極性溶媒中、0～180℃、好ましくは5～50℃でジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1－エチルー3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、1－エトキシカルボニルー2－エトキシ－1, 2－ジヒドロキシキノリン(EEDQ)等の脱水縮合剤を用いた反応に付す製造方法である。又、縮合反応の際にN, N－ジメチルアミノピリジン(DMAP)等の反応補助剤を用いてもよい。縮合反応後、必要に応じて脱保護を行い、通常分離精製等の操作によりタキサン類の高分子結合体が製造される。

又、R5が－N(R6)CONH(R7)基(R6, R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基)であるタキサン類の高分子誘導体は、上記のカルボジイミド類を縮合剤として用いる反応によっても得られる。

[0039] 一般式(I)の化合物中のR5に(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基又はカルボキシ基が保護されたアミノ酸を導入する方法としては、ポリマーのカルボン酸基を上記したような方法にて活性化してから添加したい量の対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を塩基性条件下に反応させる方法、対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を活性

化させてからポリマーに反応させる方法等も可能である。ポリマーを精製した後に同様の反応でポリマー中の未反応のカルボン酸基を再活性化させることができ、ここにタキサン類のアルコール性水酸基を縮合させてもよく、或いは異なるアルコール、アミン等を繰り返し反応させて、R5の種々の置換基の混成体を合成し、次いでタキサン類のアルコール性水酸基を縮合させてもよい。又、タキサン類を縮合させた後に(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基又はカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を導入してもよい。

ただし、本発明のタキサン類の高分子誘導体の製造法は上記の方法に限定されるわけではない。

[0040] 本発明のタキサン類の高分子結合体は抗癌剤として使用される。該高分子誘導体は、注射剤、錠剤、散剤等の通常使用されている剤型にて使用され得る。製剤化に当たり通常使用されている薬学的に許容される担体、例えば、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、色素、香料等が使用できる。注射剤としての使用が好ましく、通常、例えば、水、生理食塩水、5%ブドウ糖又はマンニトール液、水溶性有機溶媒(例えば、グリセロール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、クレモフォア等及びそれらの混合液)並びに水と該水溶性有機溶媒の混合液等が使用される。

本発明のタキサン類の高分子結合体の投与量は、患者の性別、年齢、生理的状态、病態等により当然変更され得るが、非経口的に、通常、成人1日当たり、活性成分として0.01～500mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1～250mg/m<sup>2</sup>を投与する。注射による投与は、静脈、動脈、患部(腫瘍部)等に行われる。

## 実施例

[0041] 以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

[0042] 実施例1 化合物1(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が35のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とパクリタキセルとの結合体:

一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=パクリタキセル残基、R5=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、 $d+e+f+g+h+i+j=35$ 、 $t=273$ )の合成

特許文献4に記載された方法によって調製したメキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(アスパラギン酸の重合数35、15.4mg)と市販のパクリタキセル(10mg)をDMF(1ml)に溶解し、DMAP(0.8mg)、DIPC(0.01ml)を加え、25°Cにて20時間攪拌した。反応液にエタノール(3ml)及びジイソプロピルエーテル(12ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v)、3ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v)、3ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H<sup>+</sup>)、0.2ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v)、1ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(2ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物1(18.2mg)を得た。

[0043] HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による反応液中の未反応パクリタキセル量の計量から、化合物1中のパクリタキセル含量は19.5%(w/w)、 $d+e+f+g+h+i+j$ に対する $d+e$ の割合は13%であった。化合物1中、遊離のパクリタキセルは未検出であった。

本方法によると、R5としてイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基を付加することができ、その存在比は化合物1を重水酸化ナトリウム/重水/重アセトニトリルに溶解したものの<sup>1</sup>H-NMR(水素核磁気共鳴スペクトル)から求められ、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、 $d+e+f+g+h+i+j$ に対する $f+g$ の割合は3.1%だった。その他のアスパラギン酸は遊離カルボン酸( $h+i$ )あるいは環状構造( $j$ )である。

[0044] 実施例2 化合物2(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が33のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とドセタキセルとの結合体:一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=ドセタキセル残基、R5=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、 $d+e+f+g+h+i+j=33$ 、 $t=273$ )の合成

特許文献4に記載された方法によって調製したメキシポリエチレングリコールーポリアスパラギン酸ブロック共重合体(アスパラギン酸の重合数33、665.4mg)と市販のドセタキセル(300mg)をDMF(10ml)に溶解し、DMAP(18.5mg)、DIPC(0.47ml)を加え、15℃にて20時間攪拌し、その後さらに25℃にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15ml)、エタノール(15ml)及びジイソプロピルエーテル(120ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、20ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル／水(1／1(v／v)、60ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H<sup>+</sup>)、5ml)に通塔し、アセトニトリル／水(1／1(v／v)、10ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(50ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物2(850mg)を得た。

- [0045] HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による反応液中の未反応ドセタキセル量の計量から、化合物2中のドセタキセル含量は26.5%(w／w)、d+e+f+g+h+i+jに対するd+eの割合は21%であった。化合物2中、遊離のドセタキセルは未検出であった。

本方法によると、R5としてイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基を付加することができ、その存在比は化合物2を重水酸化ナトリウム／重水／重アセトニトリルに溶解したものの<sup>1</sup>H-NMR(水素核磁気共鳴スペクトル)から求められ、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、d+e+f+g+h+i+jに対するf+gの割合は20%だった。その他のアスパラギン酸は遊離カルボン酸(h+i)あるいは環状構造(j)である。

- [0046] 実施例3 化合物3(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と、重合数が21であって結合様式が $\alpha$ 結合であるポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とドセタキセルとの結合体:一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=ドセタキセル残基、R5=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、d+f+h+j=21、e=0、g=0、i=0、t=273)の合成

下記参考例1に従って調製したメキシポリエチレングリコールーポリアスパラギン酸ブロック共重合体(アスパラギン酸の重合数21、アスパラギン酸の結合様式は $\alpha$ 結合

、259.7mg)と市販のドセタキセル(100mg)をDMF(3ml)に溶解し、DMAP(5.1mg)、DIPC(0.13ml)を加え、15℃にて44時間攪拌し、その後さらに25℃にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(4ml)、エタノール(4ml)及びジイソプロピルエーテル(40ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、5ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル／水(1／1(v／v)、20ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H<sup>+</sup>)、3ml)に通塔し、アセトニトリル／水(1／1(v／v)、6ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(10ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物3(320mg)を得た。

- [0047] HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による反応液中の未反応ドセタキセル量の計量から、化合物3中のドセタキセル含量は22.8%(w／w)、d+f+h+jに対するdの割合は25%であった。化合物3中、遊離のドセタキセルは未検出であった。

本方法によると、R5としてイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基を付加することができ、その存在比は化合物3を重水酸化ナトリウム／重水／重アセトニトリルに溶解したものの<sup>1</sup>H-NMR(水素核磁気共鳴スペクトル)から求められ、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、d+f+h+jに対するfの割合は37%だった。その他のアスパラギン酸は遊離カルボン酸(h)あるいは環状構造(j)である。

- [0048] 実施例4 化合物4(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が33のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とドセタキセルとの結合体:一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=ドセタキセル残基、R5=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基およびO-ベンジル-L-フェニルアラニル基、d+e+f+g-h+i+j=33、t=273)の合成

特許文献4に記載された方法によって調製したメキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(アスパラギン酸の重合数33、326.2mg)と市販のドセタキセル(100mg)をDMF(7ml)に溶解し、DMAP(9mg)、DIPC(0.07ml)を加え、15℃にて20時間攪拌した。フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩(23.7mg)、トリエチルアミン(0.01ml)およびDIPC(0.17ml)を加え、15℃にてさら

に20時間攪拌し、その後さらに25℃にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(11 ml)、エタノール(11ml)及びジイソプロピルエーテル(88ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、20 ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル／水(1／1(v／v)、20ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H<sup>+</sup>))、3ml)に通塔し、アセトニトリル／水(1／1(v／v)、20ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(25ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物4(390mg)を得た。

[0049] HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による反応液中の未反応ドセタキセル量の計量から、化合物4中のドセタキセル含量は19.3%(w／w)、d+e+f+g+h+i+jに対するd+eの割合は15%であった。化合物4中、遊離のドセタキセルは未検出であった。

[0050] R5の一つとして導入したO-ベンジルーフェニルアラニル基は、化合物4をアセトニトリル-水酸化ナトリウム水溶液中40℃で6時間加水分解し、溶出したベンジルアルコールを定量することから求められ、O-ベンジルーフェニルアラニル基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、d+e+f+g+h+i+jに対する、f+gのうちO-ベンジルーフェニルアラニル基が結合したものの割合は8%だった。

本方法によると、R5としてイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基も付加することができ、その存在比は化合物4を重水酸化ナトリウム／重水／重アセトニトリルに溶解したものの<sup>1</sup>H-NMR(水素核磁気共鳴スペクトル)から求められ、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、d+e+f+g+h+i+jに対するf+gのうちイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基が結合したものの割合は12%であった。その結果、R5の総量がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、d+e+f+g+h+i+jに対する、f+g割合は20%だった。その他のアスパラギン酸は遊離カルボン酸(h+i)あるいは環状構造(j)である。

[0051] 比較例 比較化合物(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が22のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体とパクリタキセルとの結合体)の合成



特開平5-955号公報に記載された方法によって調製したメトキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(22mg)と市販のパクリタキセル(10mg)をDMF(1ml)に溶解し、DMAP(0.83mg)、DIPC(0.01ml)を加え、25℃にて20時間攪拌した。反応液にエタノール(1.5ml)及びジイソプロピルエーテル(12ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v)、2ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v)、3ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H<sup>+</sup>), 0.2ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v)、1ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(1ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって、比較化合物(29.0mg)を得た。

[0052] HPLCによる反応液中の未反応パクリタキセル量の計量から比較化合物中のパクリタキセル含量は30.2%(w/w)であった。比較化合物中、遊離のパクリタキセルは未検出であった。

[0053] 試験例1 パクリタキセル結合体の酵素非存在下での薬剤放出

化合物1又は比較化合物を、PBS(リン酸緩衝生理食塩水;pH7.1)にポリマー濃度で1mg/mlで溶解し、37℃にてインキュベートした。該高分子結合体から加水分解され放出されたパクリタキセルを、HPLCにて分離し標準曲線を用いて定量した。定量値と高分子結合体の薬剤含有量から求めた全薬剤量との比を図1に示した。

図1に明らかなように、本発明の高分子結合体(化合物1)は加水分解酵素がなくても24時間で75%以上のパクリタキセルを放出するのに対し、コハク酸モノアミド構造部分を持たない比較化合物は24時間でもパクリタキセルを放出しない。この結果は本発明の高分子結合体の酵素非存在下での優れた薬剤放出性能を示している。

[0054] 試験例2 ドセタキセル結合体の酵素非存在下での薬剤放出

化合物2、3および化合物4を、PBS(リン酸緩衝生理食塩水;pH7.1)にポリマー濃度で1mg/mlで溶解し、37℃にてインキュベートした。該高分子結合体から加水分解され放出されたドセタキセルを、HPLCにて分離し標準曲線を用いて定量した。定量値と高分子結合体の薬剤含有量から求めた全薬剤量との比を図2に示した。

図2に明らかなように、本発明の高分子結合体(化合物2、3および4)は加水分解

酵素がなくても24時間で20%以上のドセタキセルを放出した。この結果は本発明の高分子結合体の酵素非存在下での優れた薬剤放出性能を示している。

[0055] 試験例3 化合物1の抗腫瘍作用

マウス皮下で継代しているマウス大腸癌Colon26を約2mm角のブロックにし、套管針を用いて雌性CDF1マウスの背側部皮下に移植した。腫瘍移植後7日目から本発明の高分子結合体(化合物1)又は対照薬(パクリタキセル、PTX)を、各々PTX換算で200mg/kgの用量で、マウス尾静脈内に4日間隔で3回(表1中、0、4、8日)投与した。化合物1は5%ブドウ糖注射液で溶解し用いた。PTXは無水エタノールとクレモホル(シグマ社製)に溶解し、使用時に生理食塩液で希釈して用いた。投与後、腫瘍の長径(Lmm)及び短径(Wmm)を、キャリパーを用いて計測し、腫瘍体積を $(L \times W^2) / 2$ により計算して投与開始日の腫瘍体積に対する相対腫瘍体積として表1に示した。

[0056] [表1]

		初回投与開始後日数			
		0	4	8	11
化合物1	相対腫瘍体積	1	1.9	2.25	2.24
パクリタキセル	相対腫瘍体積	1	3.28	4.75	4.07
コントロール	相対腫瘍体積	1	4.47	8.1	14.62

[0057] 表1から本発明の高分子結合体は、PTXと同じ投与量においてPTXより優れた抗癌活性を有し、抗癌剤となることが示された。

[0058] 試験例4 化合物2および3の抗腫瘍作用

マウス皮下で継代しているマウス大腸癌Colon26を約2mm角のブロックにし、套管針を用いて雌性CDF1マウスの背側部皮下に移植した。腫瘍移植後7日目に本発明の高分子結合体(化合物2および化合物3)又は対照薬(ドセタキセル、DTX)を、各々の最大耐量でマウス尾静脈内に単回投与した。化合物2及び化合物3はDTX換算で200mg/kg分を5%ブドウ糖注射液で溶解し用いた。DTXは市販品のタキソテール注(100mg/kg用)を付属の溶解液で溶解後、使用時に生理食塩液で希釈して用いた。投与後、腫瘍の長径(Lmm)及び短径(Wmm)を、キャリパーを用いて計測

し、腫瘍体積を $(L \times W^2) / 2$ により計算して投与開始日後の腫瘍体積に対する相対腫瘍体積として表2に示した。

[0059] [表2]

		投与後日数				
	投与量	0	2	4	7	10
化合物2	200mg/kg	1.00	1.31	1.26	1.23	0.92
化合物3	200mg/kg	1.00	1.33	1.56	1.59	1.23
DTX	100mg/kg	1.00	1.61	1.57	2.30	5.85
コントロール		1.00	2.89	6.09	9.38	14.03

[0060] 表2から本発明の高分子結合体は、最大耐量においてDTXより優れた抗癌活性を有し、抗癌剤となることが示された。

[0061] 試験例5 化合物4の抗腫瘍作用

マウス皮下で継代しているマウス大腸癌Colon26を約2mm角のブロックにし、套管針を用いて雌性CDF1マウスの背側部皮下に移植した。腫瘍移植後7日目に本発明の高分子結合体(化合物4)又は対照薬(ドセタキセル、DTX)を、各々の最大耐量をマウス尾静脈内に単回投与した。化合物4はDTX換算で200mg/kg分を5%ブドウ糖注射液で溶解し用いた。DTXは市販品のタキソテール注(100mg/kg用)を付属の溶解液で溶解後、使用時に生理食塩液で希釈して用いた。投与後、腫瘍の長径(Lmm)及び短径(Wmm)を、キャリパーを用いて計測し、腫瘍体積を $(L \times W^2) / 2$ により計算して投与開始日後の腫瘍体積に対する相対腫瘍体積として表3に示した。

[0062] [表3]

		投与後日数				
	投与量	0	3	5	7	10
化合物4	200mg/kg	1.00	1.09	0.99	0.88	0.53
DTX	100mg/kg	1.00	1.17	1.17	2.17	5.75
コントロール		1.00	3.37	6.03	9.17	15.79

[0063] 表3から本発明の高分子結合体は、最大耐量においてDTXより優れた抗癌活性を有し、抗癌剤となることが示された。

[0064] 参考例1 分子量12000のモノメキシポリエチレングリコールと重合数が21の $\alpha$ 結合のみのポリアスパラギン酸のブロック共重合体の合成

末端にアミノプロピル基を有するメキシポリエチレングリコール(SUNBRIGHT MEPA-12T、日本油脂社製、平均分子量12000、1.0g)をDMSO(20ml)に溶解後、 $\beta$ -ベンジル-L-アスパラギン酸 N-カルボン酸無水物(0.47g)を加えて35℃にて20時間攪拌した。反応液にエタノール(40ml)及びジイソプロピルエーテル(160ml)を加え、室温にて90分攪拌した後、沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v)、50ml)で洗浄した。

得られた沈析物をDMF(20ml)に溶解し、無水酢酸(0.3ml)を加えて室温にて15時間攪拌した。反応液にエタノール(40ml)及びジイソプロピルエーテル(160ml)を加え、室温にて90分攪拌した後、沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v)、50ml)で洗浄することによって、1.34gの固形物を得た。

得られた固形物のうち1.24gをDMF(25ml)に溶解後、5%パラジウム-炭素(120mg)を加えて、室温にて一夜ベンジル基の加水素分解を行った。反応液中の5%パラジウム-炭素を濾別後、酢酸エチル(50ml)及びジイソプロピルエーテル(280ml)を加え、室温にて90分攪拌した。沈析物を濾取、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v)、100ml)で洗浄、乾燥したのち、水(100ml)に溶解した。1N水酸化ナトリウム水溶液にて溶解液のpHを10.0に調整後、十分洗浄したHP-20 SSカラムクロマトグラフィー(100ml)に通塔する。水(300ml)で洗浄後、50%含水アセトニトリル(300ml)で溶出した。目的化合物を含む画分を、さらにイオン交換樹脂Dowex 50W( $H^+$ )(25ml)に通塔し、50%含水アセトニトリル(75ml)で洗浄した。溶出した溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することによって、目的化合物(1.02g)を得た。

[0065]  $^1H$ -NMR( $D_2O + NaOD$ , ppm): 2.1(s), 2.60(dd), 2.71(dd), 3.39(s), 4.63(dd)

本化合物のアスパラギン酸の重合数を、0.02N水酸化ナトリウムを用いた滴定値に

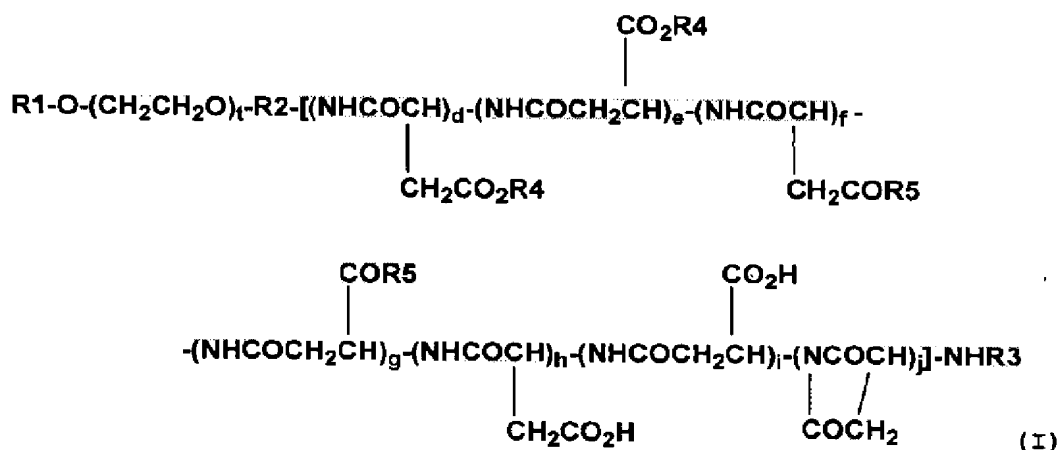
基づいて定量したところ、重合数は21であった。

#### 図面の簡単な説明

- [0066] [図1]本発明の化合物1(ポリアスパラギン酸－パクリタキセル結合体)と比較化合物(ポリグルタミン酸－パクリタキセル結合体)のPBS溶液(pH7. 1、37℃)中でのパクリタキセルの全結合量に対する放出量の割合
- [図2]本発明の化合物2、3および化合物4(ポリアスパラギン酸－ドセタキセル結合体)のPBS溶液(pH7. 1、37℃)中でのパクリタキセルの全結合量に対する放出量の割合

## 請求の範囲

- [1] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基がエステル結合しているタキサン類の高分子結合体。
- [2] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーがブロック共重合体である請求項1記載のタキサン類の高分子結合体。
- [3] 2以上のコハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である請求項2記載のタキサン類の高分子結合体。
- [4] 一般式(I)
- [化4]

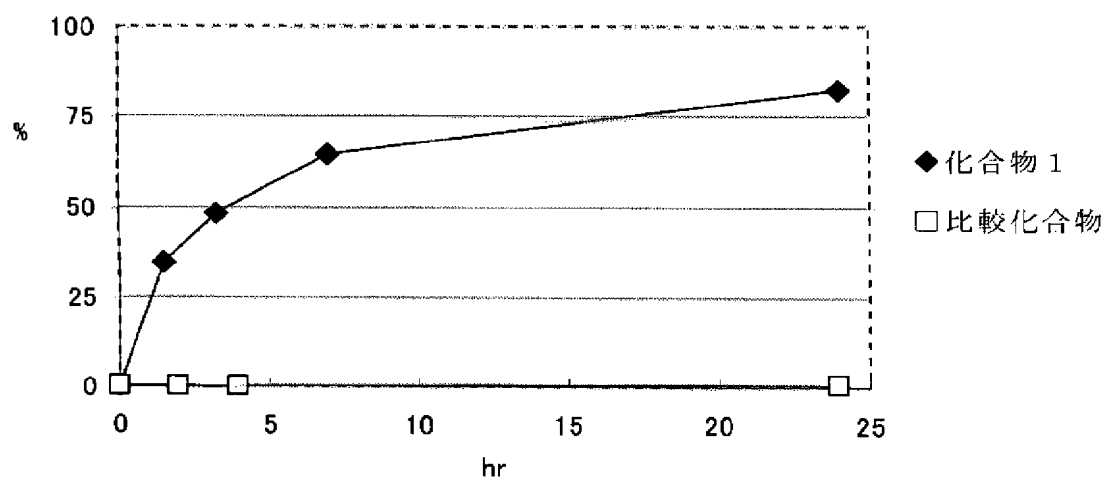


[式中、R1は水素原子又は(C1～C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1～C6)アシル基を示し、R4はタキサン類のアルコール性水酸基の残基を示し、R5は(C1～C30)アルコキシ基、(C1～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基を示し、tは5～11500の整数を示

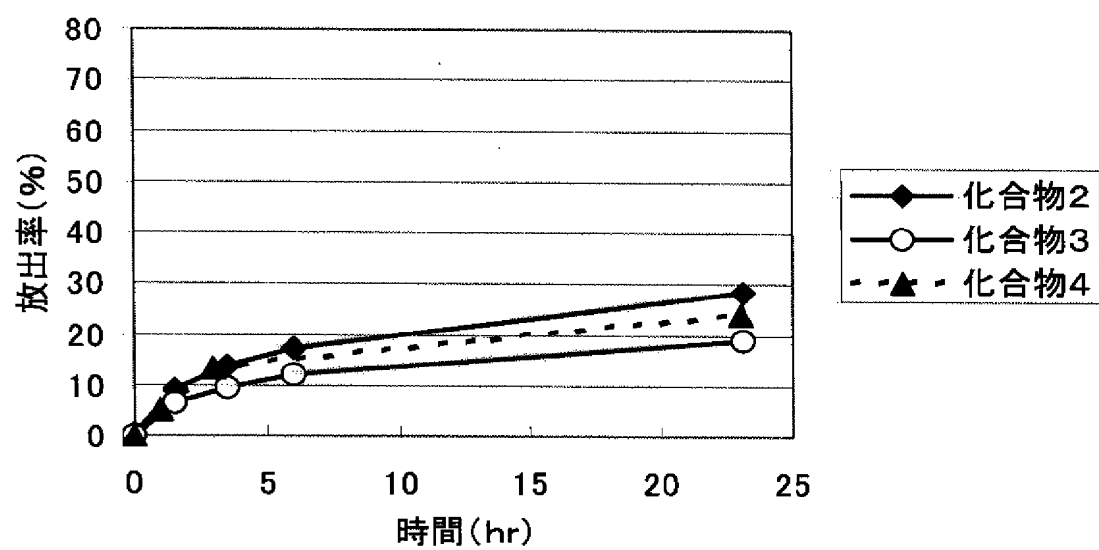
し、d、e、f、g、h、i及びjは各々独立に0～200の整数を示し、ただしd+eは1～200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3～200の整数を示し、ポリアスパラギン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される請求項3に記載のタキサン類の高分子結合体。

- [5] R1が(C1～C6)アルキル基であり、R2が(C2～C6)アルキレン基であり、R3が(C1～C6)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i及びjが各々独立に0～100の整数であり、ただしd+eは1～100の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが6～100の整数である請求項4記載のタキサン類の高分子結合体。
- [6] R1が(C1～C3)アルキル基であり、R2が(C2～C4)アルキレン基であり、R3が(C1～C3)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i及びjが各々独立に0～90の整数であり、ただしd+eは1～90の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが15～90の整数である請求項5記載のタキサン類の高分子結合体。
- [7] タキサン類がパクリタキセル又はドセタキセルである請求項1～6に記載のタキサン類の高分子結合体。
- [8] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、タキサン類の高分子結合体。
- [9] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、タキサン類のアルコール性水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする請求項1～7のいずれか一項に記載のタキサン類の高分子結合体の製造方法。
- [10] 請求項1～8のいずれか一項に記載のタキサン類の高分子結合体を有効成分とする抗癌剤。

[図1]



[図2]





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/055809

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>C08G81/00(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i</i>  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C08G81/00, A61K31/337, A61K47/48, A61P35/00</i>  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho                      1922-1996    Jitsuyo Shinan Toroku Koho    1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho            1971-2007    Toroku Jitsuyo Shinan Koho    1994-2007  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-503689 A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 23 April, 1996 (23.04.96), Claims & WO 94/012171 A                      & FR 002698543 A	1-10
A	WO 97/38727 A2 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 23 October, 1997 (23.10.97), Claims (Family: none)	1-10
A	WO 98/02426 A2 (Yakult Honsha Co., Ltd.), 22 January, 1998 (22.01.98), Claims (Family: none)	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April, 2007 (17.04.07)		Date of mailing of the international search report 15 May, 2007 (15.05.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/055809

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-515132 A (Board of Regents, the University of Texas System), 14 November, 2000 (14.11.00), Claims & WO 98/00128 A1 & US 005877205 A1	1-10
A	JP 2003-342269 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 December, 2003 (03.12.03), Claims (Family: none)	1-10
A	JP 2003-509386 A (Nobex Corp.), 11 March, 2003 (11.03.03), Claims & WO 01/019407 A2 & JP 2004-529116 A	1-10
A	JP 2005-533026 A (Immunogen, Inc.), 04 November, 2005 (04.11.05), Claims & WO 03/097625 A1 & US 006596757 B1 & EP 001506181 A & CA 002485424 A	1-10

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G81/00(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08G81/00, A61K31/337, A61K47/48, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 8 - 5 0 3 6 8 9 A (ローン・プーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム) 1996.04.23、特許請求の範囲 & WO 94/012171 A & FR 002698543 A	1 ~ 10
A	WO 97/38727 A2 (旭化成工業株式会社) 1997.10.23、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 ~ 10
A	WO 98/02426 A2 (株式会社ヤクルト本社) 1998.01.22、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 ~ 10
A	J P 2 0 0 0 - 5 1 5 1 3 2 A (ボード オブ リージェンツ ザ ユニバーシテイ オブ テキサス システム) 2000.11.	1 ~ 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.04.2007

国際調査報告の発送日

15.05.2007

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

船岡 嘉彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3457

4 J

6958

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	1 4、特許請求の範囲&WO 9 8 / 0 0 1 2 8 A 1 & US 0 0 5 8 7 7 2 0 5 A 1	1 ~ 1 0
A	J P 2 0 0 3 - 3 4 2 2 6 9 A (第1製薬株式会社) 2 0 0 3 . 1 2 . 0 3、特許請求の範囲 (パテントファミリーなし)	1 ~ 1 0
A	J P 2 0 0 3 - 5 0 9 3 8 6 A (ノベックス・コーポレーション) 2 0 0 3 . 0 3 . 1 1、特許請求の範囲&WO 0 1 / 0 1 9 4 0 7 A 2 & J P 2 0 0 4 - 5 2 9 1 1 6 A	1 ~ 1 0
A	J P 2 0 0 5 - 5 3 3 0 2 6 A (イミュノジェン・インコーポレー テッド) 2 0 0 5 . 1 1 . 0 4、特許請求の範囲&WO 0 3 / 0 9 7 6 2 5 A 1 & US 0 0 6 5 9 6 7 5 7 B 1 & EP 0 0 1 5 0 6 1 8 1 A & CA 0 0 2 4 8 5 4 2 4 A	1 ~ 1 0